



JP10298071

Bibli



PRODUCTION OF MIDODRINE HYDROCHLORIDE PREPARATION

Patent Number: JP10298071
Publication date: 1998-11-10
Inventor(s): TANIGUCHI TOSHIYA; TERAJ TAKAO; NAKAI TORU
Applicant(s): OHARA YAKUHHIN KOGYO KK
Requested Patent: ☐ JP10298071
Application Number: JP19970107134 19970424
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K31/16 ; A61K9/20
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To economically obtain the subject preparation high in stability and excellent in properties without causing tableting disorder even by dry direct tableting, by formulating midodrine hydrochloride as a pressor agent with a specific excipient, disintegrator, liquefying agent and a lubricant.

SOLUTION: In obtaining a stable tablet by a direct tableting method of midodrine hydrochloride [namely, (±)-2-amino-N-(2,5-dimethoxy-β-hydroxyphenyl) acetamide hydrochloride, a composition obtained by formulating midodrine hydrochloride (1 pt.wt.) with a crystalline cellulose (30-40 pts.wt.) as an excipient with a partially pregelatinized starch (5-15 pts.wt.) as a disintegrator, hydrated silicon dioxide (0.5-2 pts.wt.) as a liquefying agent and a hardened oil (0.5-2 pts.wt.) as a lubricant is used.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-298071

(43) 公開日 平成10年(1998)11月10日

(51) Int. Cl. ⁶A61K 31/16
9/20

識別記号

ABU

F I

A61K 31/16
9/20

ABU

B

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全3頁)

(21) 出願番号

特願平9-107134

(22) 出願日

平成9年(1997)4月24日

(71) 出願人 593030071

大原薬品工業株式会社

滋賀県甲賀郡甲賀町大字大原市場 43-1

(72) 発明者 谷口 俊哉

滋賀県甲賀郡水口町下山693-404

(72) 発明者 寺井 孝夫

滋賀県甲賀郡信楽町長野239-1

(72) 発明者 中井 徹

滋賀県草津市平井2丁目2-16

(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

(54) 【発明の名称】 塩酸ミドドリン製剤の製法

(57) 【要約】

【課題】 塩酸ミドドリンの安定な錠剤を経済的に製造する。

【解決手段】 塩酸ミドドリンおよび結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、含水二酸化ケイ素、硬化油を含む組成物から乾式直打法により塩酸ミドドリンの錠剤を製造する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 塩酸ミドドリンおよび結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、含水二酸化ケイ素、硬化油を含む組成物から乾式直打法により塩酸ミドドリンの錠剤を製造する方法。

【請求項 2】 賦形剤として結晶セルロース、崩壊剤として部分アルファー化デンプン、流動化剤として含水二酸化ケイ素、滑沢剤として硬化油を用いる、請求項 1 の方法。

【請求項 3】 塩酸ミドドリン 1 重量部に対して、結晶セルロースは 30-40 重量部、部分アルファー化デンプンは 5-15 重量部、含水二酸化ケイ素は 0.5-2 重量部、硬化油は 0.5-2 重量部を用いる、請求項 1 および 2 の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、乾式直打法により塩酸ミドドリンの安定な錠剤を製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】塩酸ミドドリン、すなわち (±)-2-アミノ-N-(2,5-ジメトキシ-β-ヒドロキシフェニル)アセタミド塩酸塩は、本態性低血圧および起立性低血圧患者を対象に、昇圧剤として用いられている薬剤である。通常は、1日4mg、2回に分けて経口投与される。その製剤化に際しては、塩酸ミドドリンが一般に使用されている乳糖、カルボキシセルロースおよびメチルセルロース等の添加剤と著しい配合禁忌がみられることから、デンプン、結晶セルロース等の限られた添加物のみが用いられてきた。しかし、これらの添加物のみでは充分な錠剤硬度を得難く、そのため製錠工程で高い打錠圧を必要とし、また、得た錠剤は吸湿し易いことから硬度低下をきたす等の問題点があった。

【0003】これらの問題点を克服する方法として、塩酸ミドドリンとマンニトールを湿式法により造粒した後、製剤化することが開示されている（特開平5-255080）。しかし、この方法は、塩酸ミドドリンとマンニトールを予め造粒（湿式造粒）し、乾燥、整粒するという3工程を経た後、賦形剤や滑沢剤を加え製錠する

1錠（100mg）中の処方

	塩酸ミドドリン	2.0mg
賦形剤	結晶セルロース	72.0mg
崩壊剤	部分アルファー化デンプン	20.0mg
流動化剤	含水二酸化ケイ素	3.0mg
滑沢剤	硬化油	3.0mg
合 計		100.0mg

上記錠剤について、市販の従来品（塩酸ミドドリン2mg含有）と比較して、温度80℃、相対湿度75%の虐待条件下で65時間開放したときの安定性試験（主薬の残存率、%）を行った。結果を表1に示す。本発明の錠

ので、複雑な操作を必要とする。製剤化において重要なのは、できるだけ複雑な操作を避け、より簡便な方法で製剤化を行い、最終製剤の安定性および含量均一性が保証されるとともに製造費用の軽減を図ることである。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記した問題点のない安定な塩酸ミドドリンの錠剤をできるだけ経済的に製造する方法を提供するものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、塩酸ミドドリンが賦形剤として結晶セルロース、崩壊剤として部分アルファー化デンプン、流動化剤として含水二酸化ケイ素、滑沢剤として硬化油との配合試験で、ほとんど配合変化をきたさないことを見出し、さらに、これらを混合した組成物を乾式直打法で打錠したとき、打錠障害を認めず、かつ製剤学的に安定性の高い、良好な性状を有する錠剤が得られることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本発明による塩酸ミドドリンの安定な錠剤を製造する方法は、賦形剤として結晶セルロース、崩壊剤として部分アルファー化デンプン、流動化剤として含水二酸化ケイ素、滑沢剤として硬化油を用い、マンニトールを使用しないで、これらと塩酸ミドドリンの組成物を乾式直打することを特徴とする。

【0007】本発明の組成物において、塩酸ミドドリン 1 重量部に対して、結晶セルロースは 30-40 重量部、部分アルファー化デンプンは 5-15 重量部、含水二酸化ケイ素は 0.5-2 重量部、硬化油は 0.5-2 重量部を使用するのが望ましい。さらに、得られた錠剤は、任意にコーティングされてもよい。

【0008】

【実施例】塩酸ミドドリン 20g、結晶セルロース 72.0g、部分アルファー化デンプン 20.0g および含水二酸化ケイ素 3.0g を V 型混合機で 20 分間混合した後、更に硬化油 3.0g を加えて同混合機で 5 分間混合した。得られた混合物を回転式打錠機（直径 6.5mm の杵を用いて打錠圧 1000kg）にて打錠し、1錠 100mg の錠剤を得た。

剤は従来品と同程度の安定性を有することが分かった。

【0009】

【表 1】

表 1

安定性試験結果

80℃、75%RH条件下、65時間開放 (n=3、():C.V.)

項目 試料	外観	塩酸ミドドリン残存率 (%)
本発明の錠剤	微黄色	84.0 (1.3)
従来品	微黄色 (黒い斑点有)	85.3 (0.5)